

ПОВРЕЖДЕНИЯ ГЕНОМА ХОЗЯИНА ПРИ ГЕЛЬМИНТОЗАХ И СПОСОБЫ ЕГО ЗАЩИТЫ

Бекиш В.Я.

*УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов
медицинский университет»*

Мутагенные факторы физической, химической и биологической природы могут вызывать в клетках млекопитающих и человека генные мутации, хромосомные перестройки (абберации), рекомбинации и геномные мутации (Ауэрбах Ш., 1978; Obe G. et al., 2002; Бочков Н.П. и соавт., 1989). Вновь индуцируемые мутации приводят к увеличению наследственной, онкологической и сердечно-сосудистой патологии (Бочков Н.П. и соавт., 1989; Лазюк Г.И., 2004; Andreassi M.G., 2003). Повреждения структур генома, вызываемые воздействием мутагенов, ответственны не менее, чем за половину всех случаев невынашивания

беременности, обуславливают до 30 % задержки умственного развития, не менее 20 % врожденных пороков развития и 10 % бесплодия супружеских пар, а также сотни генных и с генетической предрасположенностью заболеваний (Бочков Н.П. и соавт., 1996; Дурнев А.Д., 2001). В Республике Беларусь ежегодно рождается свыше 3500 детей с наследственной и врожденной патологиями, а умершие из них в перинатальном периоде и в детском возрасте составляют 30 % младенческой смертности (Лазюк Г.И. и соавт., 2002). Мутации в половых клетках представляют наибольшую опасность для человека, поскольку угрожают здоровью будущих поколений (Бочков Н.П. и соавт., 1989; Кужир Т.Д., 1999).

Состояние наследственного аппарата генеративных клеток хозяина при гельминтозах ранее никем не исследовалось. Не изучены возможные генотоксическое и цитотоксическое воздействия метаболитов гельминтов на геном хозяина. Не раскрыты механизмы повреждения наследственного аппарата клеток хозяина метаболитами гельминтов и подходы к их изучению.

Цель исследования – выявить закономерности генотоксических и цитотоксических эффектов при паразитарных инвазиях на основе изучения механизмов повреждающего действия секреторно-экскреторно-соматических продуктов гельминтов и разработать общие принципы и способы защиты генома хозяина при гельминтозах в экспериментальных и клинических исследованиях.

Материалом для исследования служили: мыши-самцы линии СВА, крысы-самцы линии Wistar, кровь больных висцеральным токсокарозом и трихинеллезом, а также доноров. Методология исследования строилась на основании использования паразитологических, цитогенетических и биохимических методов для установления возможных генотоксических, кластогенных, цитотоксических свойств секреторно-экскреторно-соматических продуктов карликовых цепней, токсокар, аскарид, трихинелл и их роли в протекании свободнорадикальных процессах в клетках млекопитающих и человека.

Впервые установлено, что при инвазиях карликовыми цепнями, личинками токсокар и трихинеллами определяются генотоксические изменения в клетках хозяина в виде роста количества одноцепочечных разрывов, щелочно-лабильных сайтов ядерной ДНК клеток костного мозга и семенников, а также числа сперматозоидов с поврежденной одноцепочечной молекулой ДНК в семенниках мышей-самцов линии СВА. При гименолепидозе, токсокарозе, трихинеллезе и мигра-

ционном аскаридозе в семенниках мышей возрастают уровни микроядеросодержащих сперматогониев, сперматоцитов и сперматид, обусловленных кластогенным эффектом этих паразитарных инвазий. Наиболее выраженные цитогенетические изменения отмечаются в периоды высокой биологической активности паразитов – развитие личинок, их миграцию, достижение половозрелости и возрастают при повышении дозы введенного инвазионного материала при заражении в линейной зависимости. В периферической крови больных висцеральным токсокарозом установлен рост аберрантных клеток.

Цитотоксическое воздействие метаболитов гименолеписов, личинок токсокар, трихинелл проявляется в росте процента апоптотических клеток в костном мозге, семенниках, а также в снижении активности сперматогенеза вследствие уменьшения выхода сперматозоидов в придатки инвазированных мышей. Возрастание апоптоза клеток хозяина при гименолепидозе и трихинеллезе обусловлено повышением интенсивности инвазии.

При сенсibilизации мышей белковыми соматическими продуктами из карликовых цепней, токсокар и секреторно-экскреторно-соматическим продуктом личинок трихинелл отмечается кластогенный эффект в соматических и генеративных клетках сенсibilизированных животных. Этот эффект выражается в увеличении числа эритроцитов с микроядрами в костном мозге, а также в росте уровня микроядеросодержащих клеток сперматогенеза в семенниках мышей.

Белковый соматический продукт из карликовых цепней вызывает кластогенные изменения в хромосомных наборах лимфоцитов периферической крови доноров при их совместном культивировании *in vitro*, которые характеризуются увеличением количества аберрантных клеток. Уровень цитогенетических повреждений возрастает в линейной зависимости при увеличении концентрации добавленного белкового соматического продукта и наиболее выражен у лиц с АВ(IV) группой.

Белковые соматические продукты из карликовых цепней, токсокар и секреторно-экскреторно-соматический продукт личинок трихинелл обладают генотоксическим и цитотоксическим эффектами на лимфоциты крови доноров, вызывая рост одноцепочечных разрывов, щелочно-лабильных сайтов ядерной молекулы ДНК и апоптотических клеток *in vitro*. Генотоксический эффект зависит от дозы белковых паразитарных продуктов и возрастает при ее двукратном увеличении.

Гименолепидозная и токсокарозная инвазии сопровождаются окислительным стрессом в клетках семенников хозяина, который характеризуется увеличением концентраций продуктов перекисного окисления липидов (малоновый диальдегид, диеновые конъюгаты) и снижением активности ферментов антиоксидантов (каталаза, супероксиддисматаса) и коррелирует с цитогенетическими повреждениями клеток сперматогенеза. При трихинеллезной инвазии такие изменения наблюдаются сочетано в клетках бедренных мышц и семенников. При инвазии трихинеллами в плазме крыс повышаются концентрации нитритов/нитратов и снижается общая антиоксидантная активность. Эти изменения максимально выражены при миграции личинок паразитов и коррелируют с генотоксическими и цитотоксическими эффектами инвазии. Тяжесть окислительного и нитрозирующего стресса в клетках хозяина при трихинеллезе обусловлена дозой введенного инвазионного материала при заражении и возрастает при ее увеличении.

Белковые соматические продукты гельминтов (*Hymenolepis nana* var. *muris*, *Toxocara canis*, *Trichinella spiralis*) в малых дозах обладают способностью стимулировать хемилюминесценцию клеток крови доноров *in vitro* за счет выработки последними активных форм кислорода. Этот эффект зависит от дозы паразитарного продукта и достоверно возрастает при ее увеличении. При высоких дозах паразитарные продукты обладают ингибирующим хемилюминесценцию воздействием.

Установлено, что лечение экспериментального гименолепидоза на личиночной или имагинальной стадиях развития паразитов празиквантелом в сочетании с индометацином и комплексом витаминов А, С, Е и β -каротина служит эффективным способом защиты генома хозяина, который приводит к снижению количества клеток с микроядрами в костном мозге и семенниках, нормализации свободнорадикальных процессов в гонадах до уровня интактного контроля, а также обеспечивает полную дегельминтизацию животных. Лечение экспериментального токсокароза мебендазолом в сочетании с бемитилом и комплексом витаминов А, С, Е и β -каротина эффективно защищает геном соматических и генеративных клеток хозяина, которое характеризуется снижением количества клеток с микроядрами в костном мозге и семенниках хозяина и нормализацией свободнорадикальных процессов в гонадах до уровня интактного контроля. Максимальным ларвоцидным действием обладает комбинированная терапия мебендазолом в сочетании с индометацином и комплексом витаминов. При терапии экспериментального трихинеллеза средней тяжести на стадиях

мигрирующих и инкапсулированных личинок назначение мебендазола или альбендазола вместе с индометацином или бемитилом и комплексом витаминов С, Е и β -каротина с селеном предупреждает цитогенетические повреждения в геноме хозяина, а также нормализует активность сперматогенеза. Лучшие результаты в этом отношении дает применение альбендазола с бемитилом и комплексом витаминов с селеном. Максимальным трихинеллоцидным эффектом обладает схема лечения мебендазолом с индометацином или бемитилом и комплексом витаминов с селеном.

Предложен способ комбинированной терапии висцерального токсокароза мебендазолом с ибупрофеном и витаминным антиоксидантным комплексом, содержащем витамины С, Е и β -каротин с селеном, который более эффективен по сравнению с назначением только одного антигельминтика, защищает наследственный аппарат соматических клеток человека, снижает число повторных курсов лечения и время пребывания больного в стационаре. Разработана комплексная терапия трихинеллеза человека, включающая специфическую (мебендазол), противовоспалительную (индометацин) и антиоксидантную (витамины С, Е и β -каротин с селеном), которая позволяет повысить клиническую эффективность терапии у больных трихинеллезом и восстановить поврежденный геном хозяина.